

Спадкові захворювання нервової системи (хвороба Штрюмпелля, атаксії, хорея Гентінгтона, хвороба Вільсона-Коновалова)

Завідувач кафедри, д.мед.н., професор

КОЗЬОЛКІН ОЛЕКСАНДР
АНАТОЛІЙОВИЧ

СІМЕЙНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ ШТРЮМПЕЛЛЯ

Пат. анатомія, патогенез

Хронічно прогресуюче спадкове захворювання. Вперше описав у 1876 р. **Зелітмюллер**, в 1886 – 1904 рр. його детально вивчав **Штрюмпелль** - звідси і назва хвороби.

▶ **Пат. анатомія:** при хворобі Штрюмпелля (ХШ) постійно виникає дегенерація пірамідних шляхів спинного мозку, переважно в грудному та попереково-крижовому відділах. У меншій мірі страждають пірамідні шляхи в ніжках мозку, пірамідні клітини Беца та моторні клітини передніх рогів. Процес не обмежується пірамідними шляхами, дегенерація поширюється на пучки Голля, спіноцеребелярні тракти, на мозочок та чорну субстанцію.

▶ **Патогенез** невідомий, так як немає відомостей про первинний біохімічний дефект. За захворювання частіше успадковується за аутосомно-домінантним типом. При успадкуванні за аутосомно-рецесивним типом зазвичай тяжкість ураження зростає. Описані випадки рецесивного Х-зчепленого успадкування.

СІМЕЙНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ ШТРЮМПЕЛЛЯ

Клінічна картина:

Клініка. Частіше хворіють на 2-му десятиріччі життя, хоча відомі родини, де були наявні прояви у більш ранньому віці. Хвороба розвивається поступово, з'являється стомлюваність ніг, а потім їх скутість. Вже дуже рано можна спостерігати підвищення м'язового тону та сухожильних рефлексів, появу патологічного рефлексу Бабінського.

- Пізніше з'являються клонуси стоп та наколінка, а також з'являються інші патологічні згинальні й розгинальні пірамідні ознаки на нижніх кінцівках. Поступово розвивається спастична хода: приведення стегон, стопи встановлюються в положенні *pes equino-varus*, виникають контрактури та деформації суглобів. У той же час повного паралічу ніг зазвичай не буває.
- Іноді напруження м'язів може досягати такого ступеня, що Штрюмпелль його позначав як «м'язово-суглобовий анкілоз». Підвищення м'язового тону носить пірамідний характер, але з досить виразним екстрапірамідним компонентом. М'язові атрофії не характерні для цього захворювання, але іноді рівномірно худнуть м'язи гомілок.

СІМЕЙНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ ШТРЮМПЕЛЛЯ



**Рисунок 2. Деформация стопы у больной К.Н.С.
(Фридриховская)**



**Рисунок 3а. Деформация голеней по типу
перевернутых бутылок у больной К.Н.С.**



**Рисунок 3б. Деформация голеней и стоп
у больной К.Н.С.**

СІМЕЙНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ ШТРЮМПЕЛЛЯ

Клінічна картина:

- Так, за даними Ozvath з 267 сімей у 57% були інші ознаки: в 23% - мозочкові, в 17% - типу БАС, в 8% -атрофія тощо. Спостерігаються Ну. атаксії, ураження окорухових нервів, II пари за типом ретробульбарного невриту, дизартрія, епілептичні приступи, зниження інтелекту, дегенерація сітківки. Особливо багато проміжних форм між спастичною параплегією та сімейними атаксіями. Так, **стопа Фрідрайха** досить типове явище при хворобі Штрюмпелля. Часто спостерігається помірна атаксія та інтенційний тремор. Крім того, є форма з іншими ознаками атаксії Фрідрайха і П'єра-Марі і, нарешті, описані сім'ї, одні з членів яких страждали атаксією, а інші - спастичною параплегією.
- Захворювання має **довгий перебіг** (20-30 років і більше), повільний, але неухильно прогресуючий. Життю це не загрожує. При ранньому початку та швидкому перебігу захворювання відзначається більш важка клінічна картина.

СІМЕЙНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ ШТРЮМПЕЛЛЯ

Діагноз:

- У типових випадках за наявності сімейного анамнезу постановка діагнозу утруднень не викликає. Клініко-фізіологічні дані (дослідження ліквору, ЕМГ, ЕЕГ та ін.) не допомагають постановці діагнозу. У спорадичних та атипових випадках доводиться диференціювати в першу чергу з *розсіяним склерозом* (спінальною формою), але при сімейній спастичній параплегії неухильний та повільно прогресуючий перебіг, переважання спастичності над парезом, збереження черевних рефлексів та функції тазових органів.
- Від *БАС* хвороба Штрюмпелля відрізняється: молодим віком, сприятливим перебігом, відсутністю фасцикулярних посмикувань та бульбарних розладів. Руки при спастичній параплегії в процес втягуються пізно.
- *Спінальні арахноїди та пухлини* дають компресійний синдром (зміни ліквору, дані ліквородинамічних проб, підвищення лікворного тиску), бувають болі та радикулярні синдроми.
- Іноді необхідно диференціювати з *нейросифілісом та фунікулярним мієлозом*.
- Є сімейно-спадкові захворювання схожі на сімейну спастичну параплегію, але це дуже рідкісні захворювання. Наприклад, *синдром Фергюссона-Крітчлі* (нижній спастичний парепарез, мозочкові порушення, розлади окорухових нервів, гіпомімія, тремор, зниження інтелекту).

СІМЕЙНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГІЯ ШТРЮМПЕЛЛЯ

:Лікування

Зниження м'язового тонусу:

- ліорезал в ін'єкціях (Швейцарія),
- баклофен 1таблетка x 3 р. (0,75мг),
- мідокалм (6 таблеток),
- скутаміл С (3 таблетки),
- мелліктін (10 таблеток)

Лікування проводиться курсами по 3-4 тижні в поєднанні з седуксеном або еленіумом.

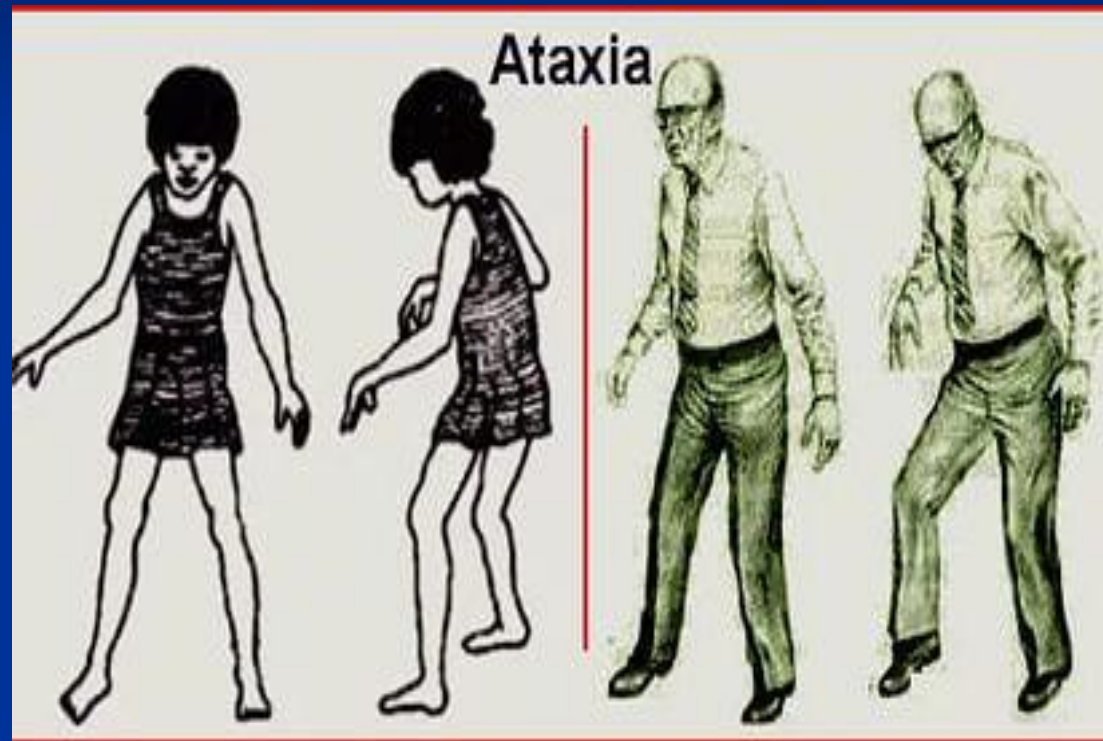
- ДДТ, масаж на розслаблення, ЛФК з цією ж метою.

СПАДКОВІ АТАКСІЇ

Спадкові атаксії зустрічаються в різних формах і в кожній формі є свої варіанти. Крім того, є перехідні форми між спадковими атаксіями та іншими сімейно-спадковими захворюваннями.

Найбільш часто зустрічається серед інших спадкових атаксій - *хвороба Фрідрайха*.

СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА



СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА

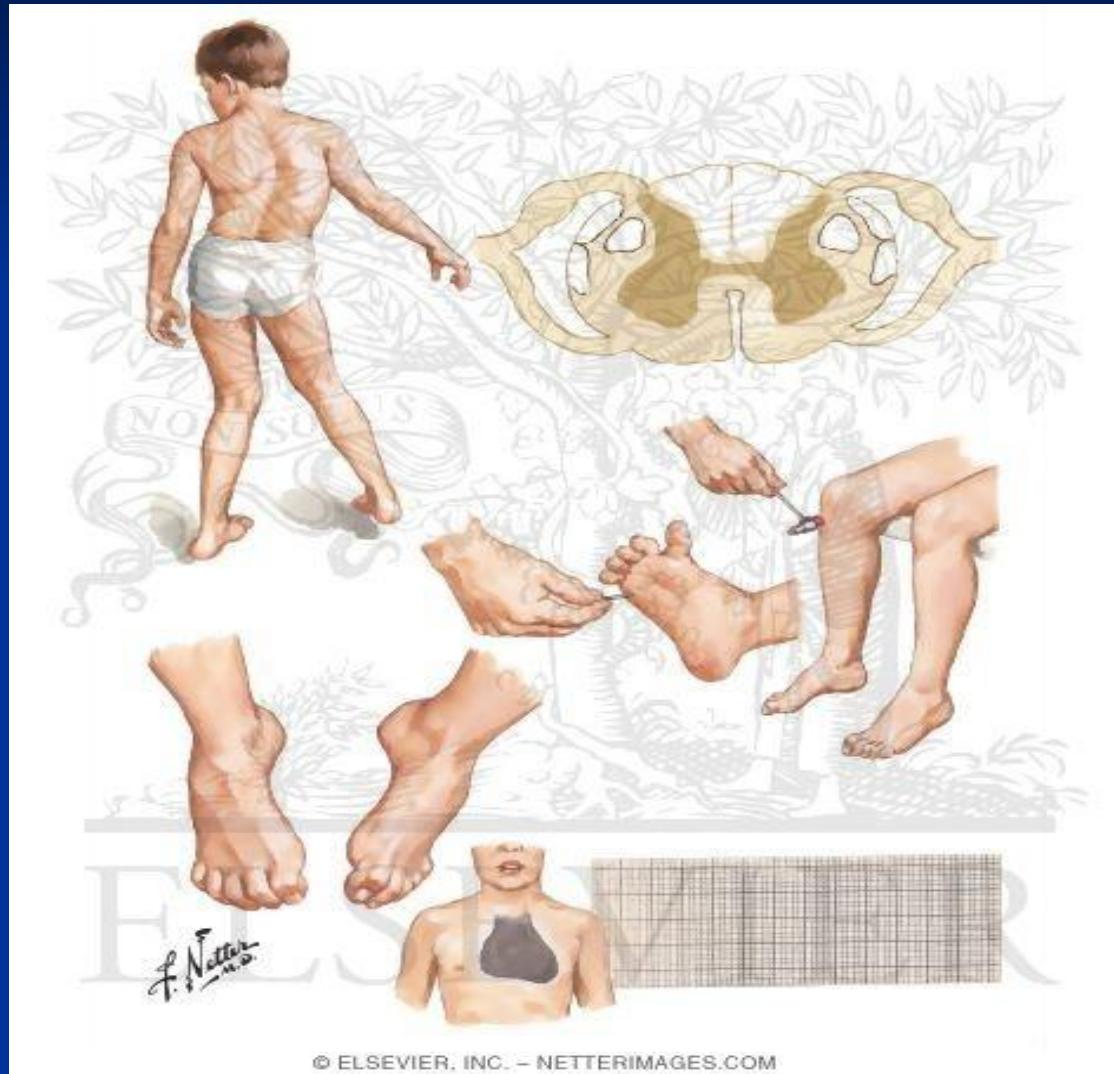
Пат. анатомія, патогенез:

Описана цим автором в 1861 р. Відноситься до спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, з неповною пенетрантністю та варіабельною експресивністю. Існує багато спорадичних випадків. В одній і тій же сім'ї можуть бути хворі як з вираженою, так і з стертою клінічною картиною, або тільки з типовими аномаліями будови.

Патологічна анатомія. Найбільше страждає спинний мозок: уражаються задні пучки і пучок Кларка, вентральні та дорсальні спіноцеребелярні шляхи, задні корінці та спинномозкові ганглії. Є майже постійні зміни в мозочку (зубчасті ядра, середні ніжки). В меншій мірі страждає стовбур, підкіркові вузли, пірамідні шляхи та кора.

Патогенез захворювання не з'ясований і первинний біохімічний ефект невідомий. Серед батьків хворих спостерігається підвищена частота кровних шлюбів. Патологічний ген знайдений в 9 хромосомі.

СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА



СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА

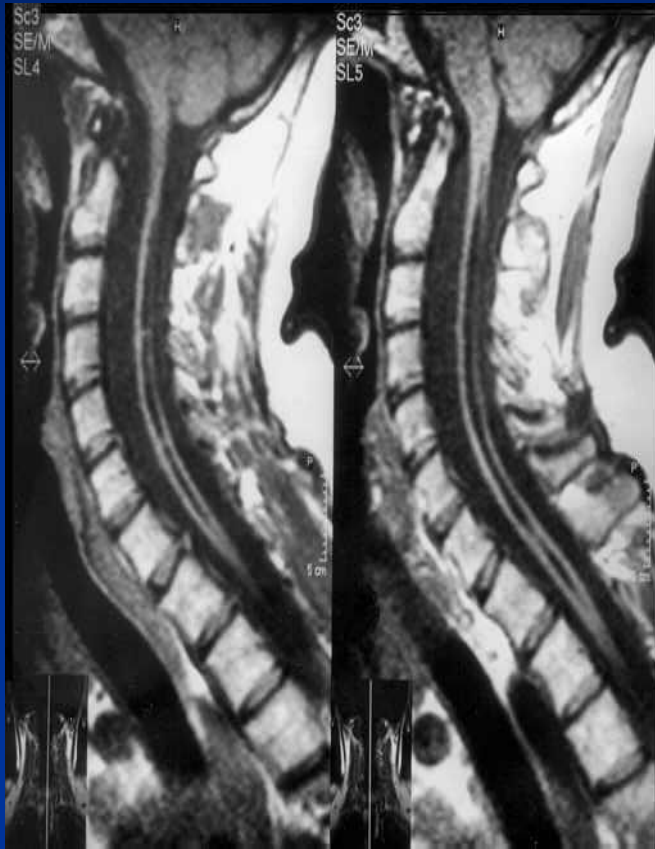
Клінічна картина:

Характерні екстраневральні порушення:

- А) зміна скелета: кіфосколіоз, стопи з глибоким склепінням та екстензія пальців;
- Б) ураження серця: тахікардія, порушення ритму, тощо; зазвичай, це наслідок вроджених вад, але вражається і серцевий м'яз;
- Рідше спостерігається гіпогонадизм, інфантильна статура, діабет.
- На ЕМГ - уповільнення швидкості поширення збудження по нерву.

- Хворіють у віці до 20 років, частіше - до 10 р.
- Прогресує хвороба по-різному. Іноді через різку атаксію вже через 5-6 років хворі стають постільними, але частіше хвороба прогресує повільно.
- Вмирають приблизно через 15 років, від інтеркурентних захворювань
- У родичів хворого наявні малі ознаки (випадіння рефлексів).
- Спостерігаються дуже багато атипових і перехідних форм.

СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА



СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА

Діагноз:

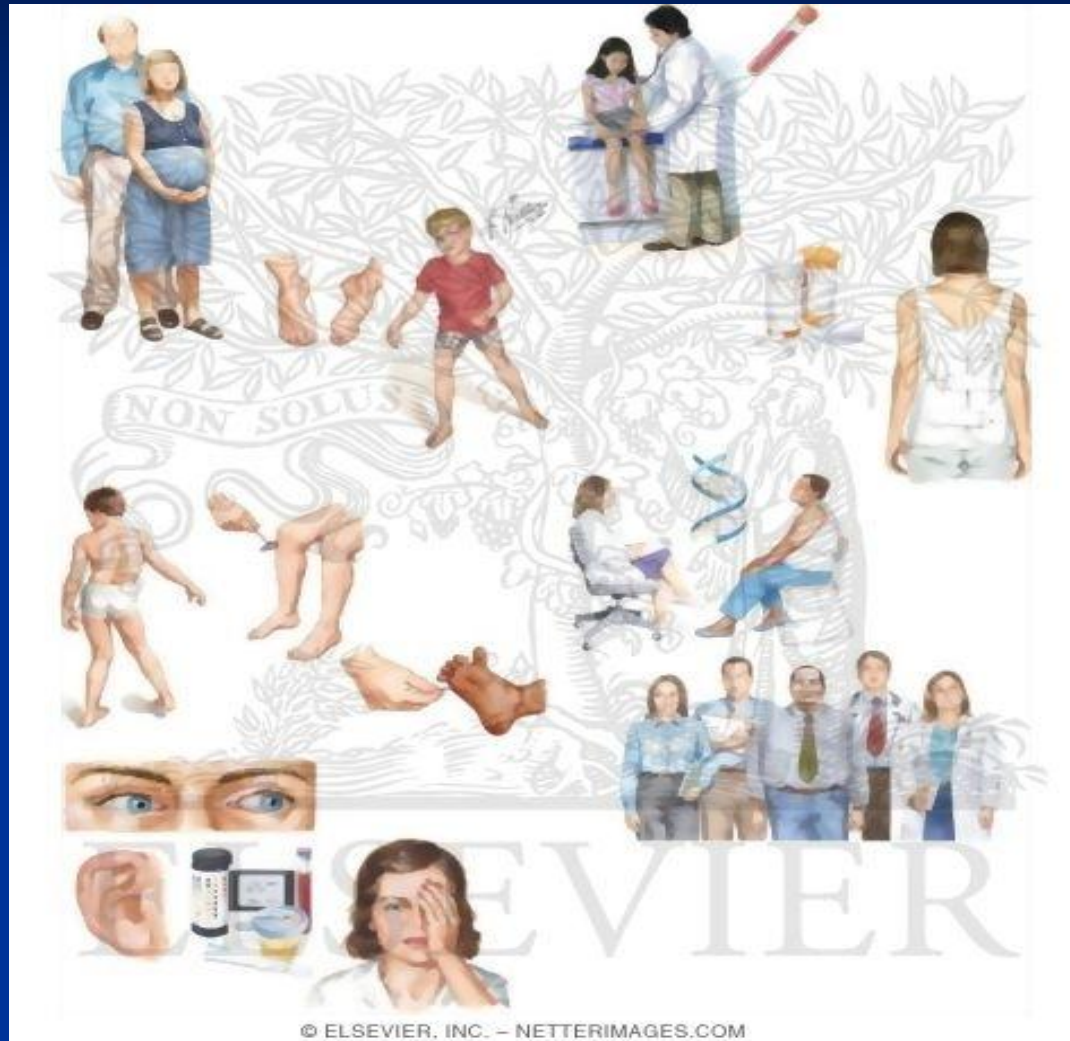
- Діагноз в типових випадках не складний, але типові випадки бувають не так часто.

- **Диференціальний діагноз.** Іноді *конгенітальний цереброспінальний сифіліс* або спинна сухотка, дуже схожі на хворобу Фрідрайха, але при першій хворобі вражаються зорові нерви, очорухові нерви, є зміни в спинномозковій рідині, позитивні серологічні реакції, РІБТ, РІФ, реакція Ланге.

- Якщо хвороба Фрідрайха поєднується з елементами хвороби Штрюмпелля, то такі хворі стають дуже схожими на людей, які страждають на *розсіяний склероз*. В диференціальній діагностиці допомагає відсутність черевних рефлексів, хіазмальний синдром, наявність ремісій. Сімейні випадки *полісклероза* дуже рідкісні і при цьому захворюванні немає змін скелета.

- Доводиться також диференціювати з іншими *атаксіями та з фунікулярний мієлозом*, з вродженими порушеннями кровообігу в вертебро-базиллярній системі.

СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА



СІМЕЙНА АТАКСІЯ ФРІДРАЙХА :Лікування

Лікування симптоматичне:

- Френкелевська гімнастика,
- Вітаміни групи В,
- Препарати типу пірацетаму, церебролізину, аміналону, АТФ,
- Filla рекомендує тривале застосування тиреотропного гормону (перевірено подвійним сліпим методом) в/м по 2 мг в день, слід. 2 міс. по 4 мг в день.

МОЗОЧКОВА МІОКЛОНІЧНА ДИССИНЕРГІЯ ХАНТА

Пат. анатомія, клініка, лікування.

- **Описана Хантом в 1921р.**
- **Пат анатомія.** Дегенеративні зміни стосуються, перш за все, зубчастих ядер мозочка, потім вражаються дрібні клітини червоного ядра. В верхніх ніжках мозочка відбувається демієлінізація.
- **Клініка.** Захворювання починається з міоклонічних посмикувань в руках, які згодом генералізуються. Пізніше виникають епілептиформні приступи, порушується координація - атактична хода, інтенціонне тремтіння, м'язова гіпотонія, іноді має місце дизартрія. Психіка не страждає, іноді виникає ейфорія.
- **На ЕЕГ** - пароксизмальна дизритмія.
- Захворювання виникає в дитячому віці і поступово прогресує. Хворі через міоклонії та атаксії перестають ходити.
- **Диференціювати** доводиться з *міоклонус-епілепсією*, але при останній характерна прогресуюча деградація психіки.
- **Лікування** те ж, що і при інших атаксіях + антиконвульсанти.

ХОРЕЯ ГЕНТІНГТОНА (ХОРЕІЧНА ДЕМЕНЦІЯ)

Пат. анатомія, патогенез:

■ **Хронічне прогресуюче захворювання**, основними ознаками якого є хореїчний гіперкінез та деградація інтелекту. ХГ не є надзвичайно рідкісним захворюванням (6 чол на 100 000). Вперше описана Гентінгтоном в 1872 р. ХГ відноситься до спадкових захворювань з домінантним типом успадкування та з майже повною пенетрантністю мутантного гена. Як правило, у одного з батьків є ознаки захворювання в тій чи іншій мірі вираженості. Простежено багато родоводів хворих на ХГ. Так, в США з Англії в 1622 р. переселилася родина, яка в 1951 р. дала 898 нащадків хворих на ХГ.


■ При картируванні хромосом за допомогою генетичних маркерів патологічний ген ХГ вдалося локалізувати в короткому плечі 4-ої хромосоми.


■ **Патологічна анатомія.** Мозок уражається дифузно, його обсяг і маса зменшуються (розширюються субарахноїдальний простір та система шлуночків). Найбільш грубі зміни виявляються в дрібних клітинах хвостатого та чечевицеподібного ядер - частина їх гине, а в інших - виявляються дегенеративні зміни, в меншій мірі страждають великі клітини. Вражається блідий шар та кора. У більш пізніх стадіях вражаються: чорна субстанція, луїсове тіло, субталамічна область, ядра мозочка та таламуса, ретикулярна формація.

■ **Патогенез ХГ** невідомий. Але при ХГ порушено багато видів обміну: вміст гаммааміномасляної кислоти зменшени, а дофаміну - підвищений, порушений білковий обмін та обмін мікроелементів (міді та заліза).

ХОРЕЯ ГЕНТІНІТОНА

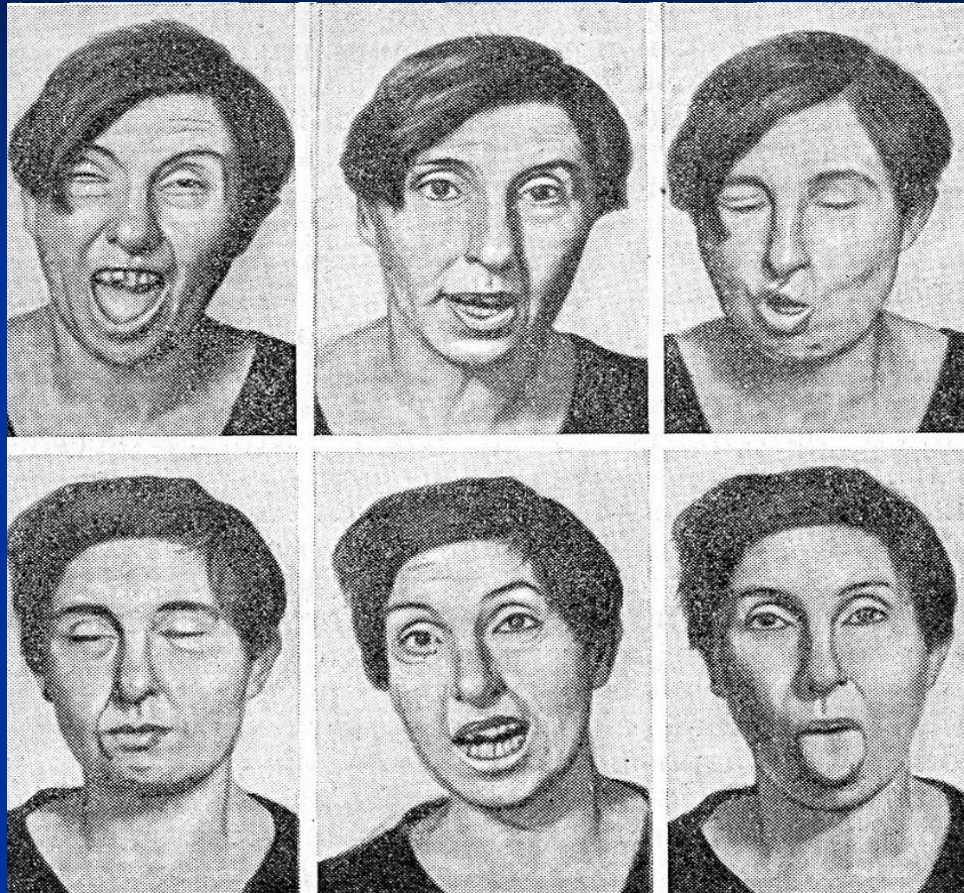
Клініка:

 **Клінічна картина.** Гіперкінез проявляється швидкими неритмічними довільними рухами, що безладно виникають в різних м'язових групах. Хворі гримасують, недоладно жестикулюють, насилу роблять цілеспрямовані рухи.

 Однак на відміну від інфекційної хореї, хворі можуть вольовими зусиллями пригнічувати гіперкінези, що дозволяє їм тривалий час зберігати можливість самообслуговування. Через насильницькі рухи м'язової мускулатури мова утруднюється.

- Гіперкінези поступово наростають, охоплюють все нові й нові м'язові групи.
- Порушення психіки частіше виникає вже на тлі виражених гіперкінезів, але іноді вони розвиваються одночасно. Виникають зміни в емоційній сфері: дратівливість, нестійкість настрою, іноді апатія. Можуть бути стани збудження, маячні ідеї. Описані психози зі слуховими та зоровими галюцинаціями.
- Одночасно, повільно, але неухильно, деградує інтелект, звужується коло

ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА



ХОРЕЯ ГЕНТІНГТОНА

Клініка:

- Приблизно у 10-15% хворих на ХГ є акінетико-ригідна форма. Хореїчний гіперкінез у них різко виражений, часто він носить характер атетоза. З'являється ригідність в м'язах тулуба та кінцівок, виникає гіпомімія, оліго- та брадикінезія. Хворі нагадують «паркінсоніків». Виділяють ще й рідкісну психічну форму ХГ.
- Дані ПЕГ вказують на атрофію мозку, на **ЕЕГ** - дифузні зміни.
- За даними **КТ** у 68% хворих є базальна лобова атрофія, у 40% - атрофія скроневої частки, у 9% - потиличної.



Перебіг захворювання. ХГ частіше виникає у віці від 17- 57 років (середній вік = 37-38 років). В кожному наступному поколінні манієстація хвороби відбувається раніше. Однак описана і дитяча, і юнацька форми ХГ (приблизно 1%) та поява ознак цього захворювання в глибокій старості. Середня тривалість життя хворих складає 13 років. Зазвичай вони доживають до 52-53 років. Хворі вмирають від кахексії, пневмонії, сепсису (пролежнів).

ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА



ХОРЕЯ ГЕНТІНГТОНА

Клініка:

Клініка. Основний симптом - це локомоторна та статична атаксія. Хворі ходять невпевнено, широко розставивши ноги, в позі Ромберга хворі нестійкі.

- Атаксія прогресує, порушується почерк та інші цілеспрямовані рухи рук, виникає дизметрія, гіперметрія, адіадохокінез.
- Мова стає скандованою, повільною, поштовхоподібною.
- Знижуються глибокі рефлекси, перш за все, зникають сухожилкові рефлекси на ногах. М'язовий тонус знижений.
- Крім того, спостерігаються погіршення слуху.
- З'являються розлади глибокої чутливості.
- На гомілках та стопах - помірно виражені атрофії м'язів.
- У пізніх стадіях процесу виникають імперативні позиви, імпотенція і в цьому періоді іноді з'являються явища нижнього спастичного парапареза, тоді знову виникають сухожилльні рефлекси на ногах та синдром Бабінського.
- Нерідко спостерігається у цих хворих зниження інтелекту.

ХОРЕЯ ГЕНТІНГТОНА

Діагноз:

Діагноз і диференційний діагноз.

- Поєднання хореїформного гіперкінезу з деменцією, пізній початок і неухильно прогресуючий перебіг захворювання, наявність подібних хворих в сім'ї полегшує постановку діагнозу.
- При *старечій сенільній хореї* вік більш пізній, відсутність подібних хворих в сім'ї, наявна велика кількість ознак церебрального атеросклерозу.
- Якщо хворіють ХГ в молодому віці, то доводиться диференціювати з *інфекційною хореєю*, але при останній - гіперкінези швидко наростають, є ознаки ревматизму або інших інфекцій.
- Акінетико-ригідні форми ХГ схожі на *хворобу Паркінсона і хворобу Вільсона-Коновалова*.

ХОРЕЯ ГЕНТІНГТОНА

:Лікування

- Необхідно: блокувати дофамінергічні рецептори або зменшити вміст дофаміну (у хворих на ХГ він підвищений). З цією метою призначають:
 1. трифтазин 10 мг на добу (тобто 2 таблетки) в 2 прийоми, після їжі, в цьому дозуванні його можна застосовувати довго.
 2. галоперидол починають з 2-3 мг на добу і доводять дозу до 4-6 мг. Курс лікування 2-3 місяці (в таблетках 1,5 мг; 6 мг - 4 таблетки).
 3. резерпін по 1-2 таблетки 3 рази на день - кілька місяців (в таблетках 0,25 мг).
 4. допегит по 1 таблетці 2-3 рази на день, місяць, (в таблетках 0,25 мг).
- ХГ Destee (подвійний сліпий метод) з успіхом лікував великими дозами пірацетама в/в 3 г на добу (Замп) або 15 таблеток (таб. - 0,2; капс. - 0,4; ампл. - 20% розчин 5,0 мл) всі ці препарати добре поєднуються з еленіумом. Можна замість еленіума призначати антилепсін. Можна призначати антихолінергічні препарати, тобто стимулювати холінергічні системи.
- При акінетико-ригідних формах препарати дофаміну не використовують (в цих випадках він, очевидно, знижений). Хворим ХГ дітей мати не дозволяється (небезпечно для життя).
- Цілеспрямоване тривале лікування дозволяє довгий час зберігати працездатність.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Пат. анатомія, патогенез:

У 1883 р. Штрмпелль описав захворювання, яке назвав псевдосклероз, а в 1912 р. Вільсон вивчив лентикулярну дегенерацію. Виявилось, що це різні форми одного і того ж захворювання, названого гепато-лентікулярною дегенерацією. На даний час ця хвороба за пропозицією Н.В.Конювалова, який багато працював над цією проблемою, називається гепатоцеребральна дистрофія.

Частота в світі 1 на 200000 чол., в СНД - 1 на 250000чол.. Це захворювання починається в молодому віці (6-50 років) і має прогресуючий перебіг.

- Зазвичай порушення з боку печінки, шлунково-кишкового тракту, поява геморагічних діатезів, тромбоцитопенії передують симптомам ураження НС.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ГЦД) БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Частота распро странения



Генетика

Ген АТР7В

на плече

13 хромосомы





Дефект



ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (БОЛЕЗНЬ ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Клиника

 **Клінічна картина.** Неврологічні симптоми розвиваються поступово: спочатку порушується м'язовий тонус, потім наростає паркінсоноподібний синдром, а ще згодом – гіперкінези.

- Симптоматологія хворого в період розпалу захворювання вельми характерна: обличчя амімічне, рот напіввідкритий, рухи бідні, повільні, виражена екстрапірамідна гіпертонія, характерно тремтіння, що посилюється при хвилюваннях, при статичному напруженні м'язів, при виконанні точних рухів воно різко посилюється і доходить до нестримного трясіння. Тремтіння захоплює різні м'язові групи.
 - Мозочкова симптоматика.
 - Нерідко спостерігаються епілептоформні напади і короткочасні порушення свідомості (втрати свідомості, без судом).
 - Сухожилльні рефлекси підвищені.
 - У зв'язку з ураженням проміжного мозку розвиваються: пітливість або сухість шкіри, рясна саливація, трофічні порушення шкірних покривів, дистрофії кісток та суглобів.
-  Дуже характерним є зеленувато-буре кільце по краю рогівки, назване кільцем Кайзера-Флейшера.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Клініка:

- психічні розлади при цій хворобі вельми різноманітні. Хворі мляві і разом їм притаманна емоційна лабільність. Пізніше виникає розгальмовування потягів, виникають напади злості, марення, починається деградація інтелекту.
- Клініка ГЦД надзвичайно поліморфна. Бувають і епілептичні, і епілептиформні приступи.
- Комплексне дослідження судин виявило ангіодистонію та венозний застій. У таких хворих часто виникають інсульти і мінущі порушення головного мозку.
- На ЕЕГ відзначаються різноманітні та неспецифічні зміни.
- За клінічною картиною хвороба поділяється на такі форми:
 1. *Черевна* - хворіють діти, ураження НС не встигає розвинути;
 2. *Ригідно-аритмогіперкінетична* - хворіють в 10-12 років, смерть настає через 2-3 роки; провідним у клінічній картині - різноманітні гіперкінези;
 3. *Тремтячо-ригідна форма* найбільш часта. Хвороба починається в 15-25 років з ригідності, тремтіння, гіперкінезів (описана вище);
 4. *Тремтяча форма* розвивається в 20-30 років, порівняно доброякісна, хворіють до 15-20 років;
 5. *Пірамідно-геміплегічна* – розвиток відбувається на тлі однієї з попередніх форм.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Кільце Кайзера-Флейшера

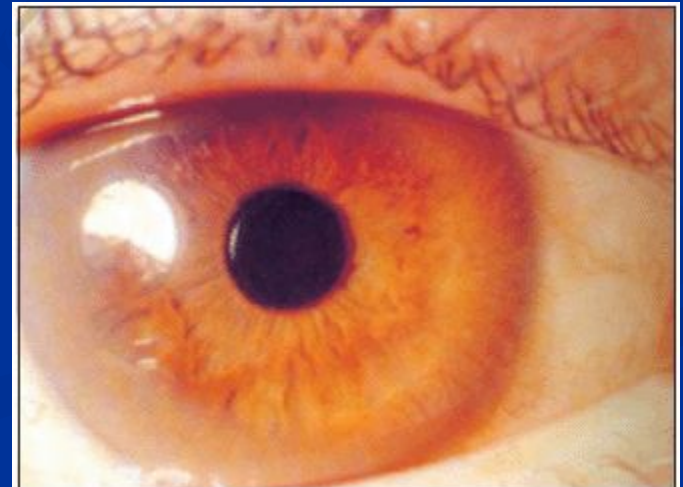


Рис. Кольцо Кайзера-Флейшера

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Етіологія. пат. анатомія. патогенез. клініка:

- Крім мозкових явищ важливе місце в клінічній картині віддається **ураженні печінки**. В 40% випадків вони протікають чітко з жовтяницею, асцитом, з диспепсичними розладами, а в інших випадках - їх підтверджують лабораторні дослідження. Майже завжди є гіпохромна анемія, болі в суглобах, часто зустрічаються ендокринні порушення у вигляді інфальтивно-гіпопластичної статури, тощо.
- **На секції в мозку** знаходять *грубі зміни в шкафалуні, зовнішньому частині блідій кулі, хвостатому ядрі, глибоких шарах кори, зубчастих ядрах мозочка та в ядрах гіпоталамуса*. Там є ділянки розм'якшення та зморщування. При спеціальному дослідженні в мозку в найбільш уражених ділянках наявні зерна міді. Печінка змінена внаслідок атрофічного цирозу, - горбиста; селезінка збільшена.
- Великий інтерес представляє собою **етіологія та патогенез** цього страждання. В даний час не викликає сумніву генотипове обумовлення гепатоцеребральної дистрофії. З 373 випадків гепатолентикулярної дегенерації, описаних в 1962р., 226 були сімейними (з 83 сімей) і 147 поодинокими. Дуже рідко успадкування йде від хворих батьків. Зазвичай страждають діти здорових батьків. Це вказує на **аутосомно-рецесивний тип спадкування**.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Етіологія. пат. анатомія. патогенез. клініка:

- Вочевидь батько і мати є гетерозиготами з цього гену. Це означає, що частина хворих народилася від шлюбу між родичами. Так, в Нью-Йорку, більшість хворих обумовлені мутацією, яка виникла колись серед вихідців з району на кордоні Росії з Польщею, а інша група - серед вихідців з Сицилії.
- Якщо ж зрідка йде успадкування від батьків до дітей, то, це означає, що дитина народилась від хворого гомозиготного батька та матері гетерозиготній по цьому гену, ззовні здорової.
- Виявилось, що серед родичів хворих гепатоцеребральною дистрофією у багатьох відзначаються інші екстрапірамідні захворювання (кривошия, тік, писальний спазм, торсійна дистонія ,тремор, тощо) і захворювання печінки.
- Чи грають роль чинники середовища на виникнення і перебіг хвороби - безумовно. У деяких хворих захворювання виникало після травми, харчової інтоксикації, голодування, важких переживань.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

- Що ж власне передається у спадок?
- Який патогенез хвороби?
- При цій хворобі відбувається порушення метаболізму міді, яка в підвищеній кількості відкладається в печінці та головному мозку. Доведено це і ЯМР-томографією.
- В основі хвороби - дефект в синтезі церулоплазміну (одного з $\lambda 2$ глобулінів), через що мідь зв'язується не з дефектним церулоплазміном, а з серумальбуміном, але не міцно, тому легко відщеплюється та відкладається в тканинах. Таким чином, порушення обміну міді є похідним від порушення білкового обміну. А первинний генетичний дефект знаходиться в гені, що кодує церулоплазмін, в 13 хромосомі.
- Є й інші погляди на патогенез: знижується екскреція міді з жовчю, що в свою чергу пригнічує церулоплазмін. Надлишок міді в тканинах пригнічує активність ферментів і призводить до незворотних змін.
- Крім обміну міді страждає обмін ще ряду мікроелементів (Zn, Fe, Mn, Al, Si і т.д.). Збільшена екскреція дофаміну (при паркінсонізмі

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Діагноз:

- **Діагноз.** Прогресуюче захворювання, з переважним ураженням екстрапірамідної системи, на тлі печінкової недостатності, з порушенням білкового обміну та обміну міді, наявністю **кільця Кайзера-Флейшера** підтверджують діагноз гепатоцеребральної дистрофії.
- Допомагають у постановці діагнозу: наявність тромбоцитопенії, **зниження церулоплазміну в сироватці крові** (0-16%, при нормі 25-35%), **підвищення вмісту міді в добовій кількості сечі** (до 1000 λ добу, при нормі 50-150 λ) підтверджують діагноз гепатоцеребральної дистрофії.
- У 21% на **КТ** знаходять вогнища зниженої щільності в мозку.
- Необхідно обстежувати родичів. Групою ризику є:
 - 1) сібси в сім'ях, де є хворі ГЦД;
 - 2) хворі до 35 років з хронічним гепатитом, цирозом печінки; тромбоцитопенією, спленомегалією, аменоресєю;
 - 3) хворі з торсійною дистонією, тримтливими гіперкінезами, початковими проявами кривошії.
- За даними Barbosa кільце Кайзера-Флейшера було у 91% хворих, зниження вмісту церулоплазміна у 99,8%, зниження вмісту міді в сироватці крові 87%, підвищення вмісту міді в сечі - 78,2%, остеопороз кісток при рентгенологічному дослідженні - 78,2%.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

Диференціальний діагноз:

Диференціальний діагноз.

- З гепатогенною енцефалопатією: хворіють люди різного віку, а при ГЦД - не старше 35 років. При гепатогенній енцефалопатії завжди наявне маніфестне ураження печінки, немає характерних змін обміну і кілець Кайзера-Флейшера.
- Крім того, ГЦД необхідно диференціювати з:
 1. гіперкінетичною формою РС;
 2. мозочковою атаксією;
 3. постенцефалітичним синдромом;
 4. локальними формами торсійної дистонії;
 5. палідарними сімейними дистрофіями;
 6. енцефалопатією Гайя-Верніке;
 7. хворобою Галервордена-Шпатца.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

:Лікування

- **Лікування.** До робіт Умена та Камінгса (які пояснили біохімічний механізм цього захворювання) не існувало патогенетичної терапії. Вони запропонували застосовувати препарати, що зв'язують солі важких металів (в даному випадку мідь). Це **унітіол**, 5% розчин по 5,0 см³ в/м через день, 25-30 ін'єкцій, 3/4 курсу на рік.
- Але найкращий ефект дає **пеніциламін** (купреніл - Польща, металкаптаза - Югославія) - продукт гідролізу пеніциліну, запропонований для лікування гепатоцеребральної дистрофії Уолшем в 1956 р. - в капсулах по 0,15г; 0,25г - після їжі, поступово збільшуючи дозування, доходячи до 3-12 капсул по 0,15г, максимально 1,8г. Збільшувати дозу необхідно повільно, давати з невеликими перервами.
- Одночасно дають інсулін з глюкозою, тропацин, афта, вітаміни В1, В6, В12, С, хлористий Са, антигістамінні препарати, церебролізін, аміналон.
- Для форм з елементами паркінсонізму препарати типу L-ДОФА.

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

:Лікування

- Позитивний ефект від лікування зазвичай досягається через 6-8 міс.
- Необхідно лікувати також і печінку. Обмежити речовини з великим вмістом міді: внутрішні органи, печінку, тріску, бобові, шоколад, горіхи. Ввести в раціон: м'ясо, сир, молочні і рослинні продукти, з достатньою кількістю білка та вуглеводів, обмежити жири. Рослинна клітковина зменшує всмоктування міді кишечником.
- Лікування пеніциліном викликає **ускладнення**: зміни в крові, шлунково-кишкового тракту, свербіж, кропив'янку, артралгії, токсикодермії. Важким пізнім ускладненням, що змушує зазвичай припинити лікування - *нефроз*.
- При непереносимості купреніла (1/4 випадків) дають цинк-сульфат (теж антагоніст міді) по 150 мг 2-3 рази на день. Відсутність успішної динаміки в лікуванні пов'язують з пізнім його застосуванням, коли вже в мозку виникли незворотні зміни.
- За відомостями Карпова, активніше за цинк витісняє мідь бура -

ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНА ДИСТРОФІЯ (ХВОРОБА ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА)

:Лікування, профілактика

■ Приклад лікування:

- 1) купреніл по 250 мг х 6 р., а потім по 250мг х 4р.
- 2) сульфат цинку по 0,015г в порошку, 2 місяці, з перервами;
- 3) норакін по 2 т в день;
- 4) Лів 52 1т х 3 р.(при хворобах печінки);
- 5) есенціале по 1 т х 3р. (2 міс.);
- 6) дицинон 1т (0,25) х 2 р/д під контролем кількості тромбоцитів;
- 7) курс віт. В6 по 2,0 в/м, 2 міс.;
- 8) аміналон або пірацетам по 1т 3 рази в день;

Застосовують плазмаферез.

Scheilberg (1988) рекомендує починати з 1 т пеніциламіна в день + 25 мг піридоксину + 20-30 мг преднізолону. Якщо алергії немає, преднізолон скасовують. При добрій переносимості лікування довічне.

- ### ■ **Профілактика.** Якщо народилася хвора дитина, дітонародження в даній батьківській комбінації припиняється. Хворі, а також їх здорові родичі з купрурією, з кільцем К-Ф та іншими аномаліями не повинні мати дітей.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Марі-Тута

Описали Шарко і Марі в 1806 р. (Франція), Тут - в Англії (1886 г.);

- Виділена як окрема нозологічна форма Шарко і Марі в 1886 р.;

- С.Н. Давиденков проаналізував 264 хворих, 43% яких мали сімейно-спадковий характер захворювання;

- Ейхгорст виявив це захворювання в 6 поколіннях однієї сім'ї, А.М.Ферцер у 11 осіб в 4х поколіннях іншої сім'ї. У здорових членів сім'ї передача захворювання потомству буває рідко. Крім того, від хворих батьків захворювання передається не всім дітям.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Марі-Тута

- ▶ Найчастіше успадковується за домінантним типом зі значною пенетрантністю та неповною експресивністю (тобто рудиментарні форми). Рідше - за рецесивним типом, зчепленим зі статтю (чоловіки хворіють частіше за жінок). В останньому варіанті захворювання протікає важче.
- Знайдений патологічний ген в І-ій хромосомі.
- Хвороба може виникати в різному віці, частіше до 20 років (а взагалі від 5-53 років).
- Екзогенні фактори, такі як вживання алкоголю і інфекції, можуть сприяти появі хвороби.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Марі-Тута



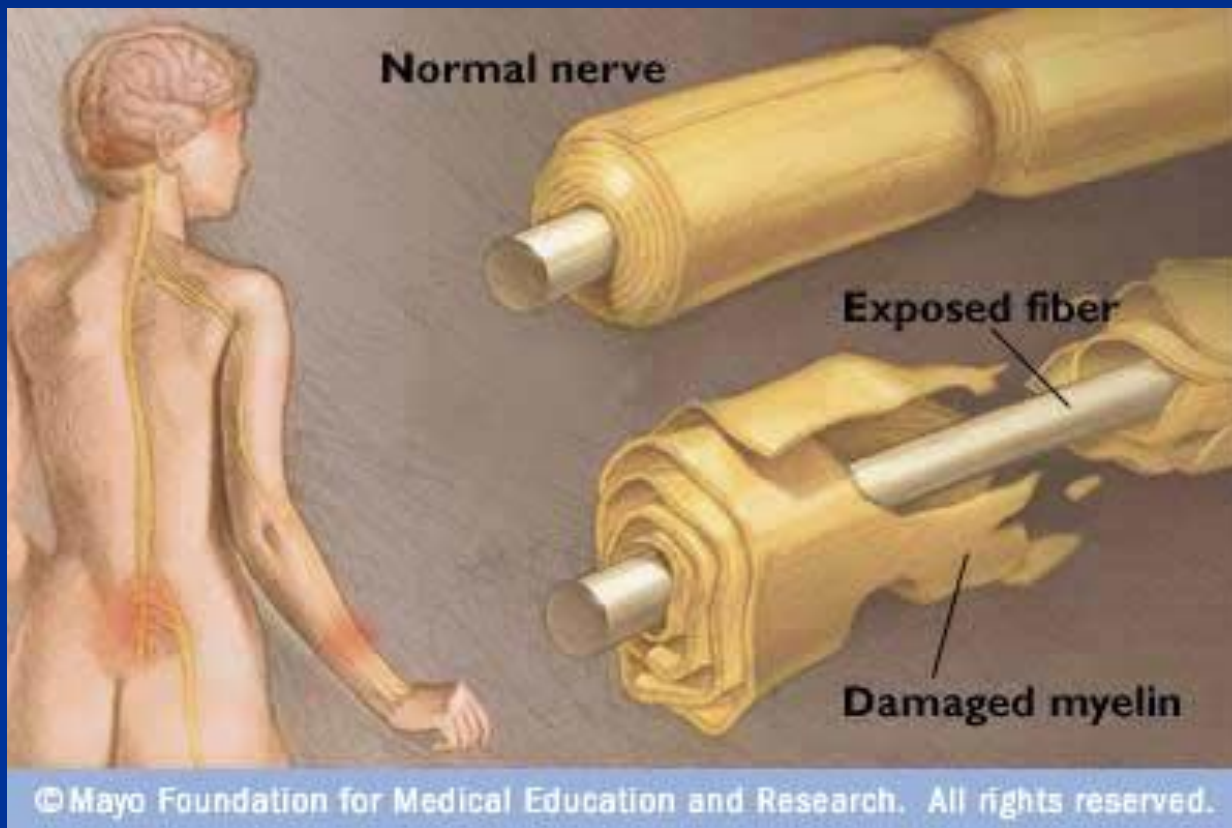
Патологічна анатомія.

- Відзначається переродження осьових циліндрів периферичних нервів і нервових корінців;
- Можна виявити інтерстиціальний та гіпертрофічний неврит. На деяких ділянках нерва мієлінова оболонка зникає повністю.
- У м'язах є атрофічні зміни. На відміну від міопатій, м'язові волокна вражаються пучками.
- Відзначається ураження спінальних гангліїв задніх та передніх корінців. Передні роги страждають практично завжди (хроматоліз нейронів, загибель ядра). Іноді знаходять зміни і в задніх рогах, приблизно в 1/2 випадків страждають стовпи Кларка.
- Первинний ферментний дефект невідомий, вважають, що є генетичне утворення мієліну.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія Шарко-Марі-Тута

▶ Патологічна анатомія.



ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Мари-Тута



Клініка. Процес, перш за все, вражає стопи, викликаючи їх атрофію, а так як він буває частіше за все у дітей та підлітків, то до атрофії приєднується порушення зростання, - спостерігають *pes planus a pes excavatus*.

- Потім вражаються екстензори пальців та м'язи гомілки, починаючи з перонеальної групи. Ноги нагадують «перевернуту пляшку».
- Сухожилкові рефлекси пригнічені (виходять і за межі атрофічних м'язів)
- Хода у хворих півняча. У положенні стоя ці хворі переступають з ноги на ногу і топчуться на місці. У кінцівках хворі відчують біль та іноді розлади чутливості по поліневротичному типу.
- Процес тільки через кілька років (за даними Штіффлера через 12 років) переходить на верхні кінцівки. Спочатку виникають атрофії м'язів кистей (кисть стає по типу «пазуристої» та «мавпячої лапи»). Пізніше вражаються передпліччя, плечі та м'язи плечового пояса.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія Шарко-Мари-Тута

▶ Клініка.



ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

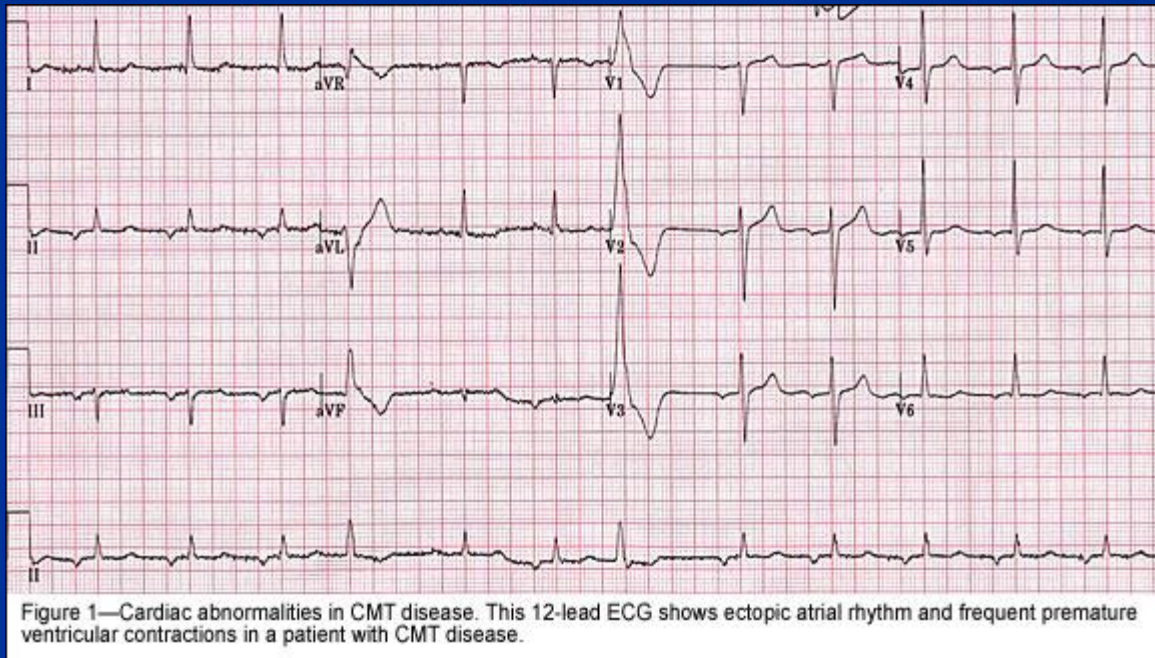
Невральна м'язова аміотрофія Шарко-Мари-Тута

▶ Клініка.



ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ: Невральна м'язова аміотрофія Шарко-Марі-Тута

▶ Клініка.



ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Марі-Тута

 **Клініка.** Значно рідше першими в процес залучаються верхні кінцівки.

- Іноді виникають крампії, фібрилярні та фасцикулярні посмикування.
- Глибока чутливість порушується рідко.
- Страждає ВНС: гіпергідроз або сухість шкіри в дистальних відділах кінцівок, холодні кисті, стопи, акроціаноз.
- Типова форма хвороби Шарко-Марі-Тута, за даними Лобзіна, зустрічається менш ніж у половині випадків. Є величезна кількість рудиментарних та перехідних форм. У цих хворих спостерігається гіпертрофічний неврит, частіше n.auricularis magnus, анізокорія, с-м Арджіль-Робертсона, екстрапірамідна патологія. Багато перехідних форм між хворобою Шарко-Марі-Тута та атаксією Фрідрайха.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Марі-Тута

- ▶ **Перебіг** захворювання повільний, але неухильний. Хворі довго зберігають працездатність.
- **Діагноз.** Крім клінічних даних та відомостей про сімейно-спадкове захворювання необхідні також дані ЕМГ та ЕНМГ, що свідчать про аксональне або передньорогове ураження.
- **Диференціювати хворобу Ш-М-Т** доводиться з *поліневритом*, але при останньому характерний більш швидкий перебіг, гострий початок, біль нервових стовбурів, відсутність сімейних випадків. *Міопатії з дистальними атрофіями* іноді важко відрізнити від хвороби Шарко-Марі, але при міопатії характерна інша хода, наявні компенсаторні прийоми, немає розладів чутливості, фібрилярних посмикувань, рефлекси випадають саме там, де наявна атрофія відповідних м'язів, інші дані ЕМГ.
- Перебіг захворювання досить повільний, хворі довгі роки зберігають здатність до пересування, і навіть - працездатність.

ВТОРИННІ АМІОТРОФІЇ:

Невральна м'язова аміотрофія

Шарко-Марі-Тута



Лікування:

- вітаміни групи В;
- АТФ;
- антихолінестеразні препарати;
- анаболічні стероїди;
- Секуренін;
- Аденіл в/м по 50-100 мг/день , 6 тижнів;
- Для збільшення об'єму циркулюючої крові в уражених кінцівках (при капіляроскопії виявлені зміни) В.С.Лобзін рекомендує трентал по 1г х3 р/день, місяць.
- Електрофарез з прозерином, ультразвук, радонові ванни, ЛФК.

Прогноз. При систематичному лікуванні вдається стабілізувати або уповільнити перебіг процесу.

- Іноді показані ортопедичні коригуючі операції.
- Описані випадки спонтанної ремісії. Важливий правильний вибір професії.

СПІНАЛЬНІ АМІОТРОФІЇ ДОРΟΣЛИХ

(хвороба Арана-Дюшена)



Це дуже неясний розділ клінічної неврології, однак, такі хворі є і діагноз підтверджується даними ЕМГ, що вказує на ураження передніх рогів спинного мозку (при повній інтактності пірамідних шляхів та інших, низхідних та висхідних провідників ЦНС на всіх рівнях).

Хронічна прогресуюча спінальна аміотрофія дорослих (болєзнь Арана- Дюшена)

- Описана в 1849-1850 рр..
- Етіологія її не з'ясована, захворювання рідкісне.
- Частіше хворіють у віці 40-60 років.
- Макроскопічно зменшуються розміри передніх рогів спинного мозку, особливо в області шийного потовщення.
- Замість загиблих клітин розростається глія, страждають і передні корінці, м'язові клітини гинуть вторинно.

СПІНАЛЬНІ АМІОТРОФІЇ ДОРΟΣЛИХ



- Клініка.** Основний симптом захворювання - м'язова атрофія, що починається, зазвичай, з кистей, далі процес поширюється проксимально - атрофії м'язів тулуба, ніг. Процес симетричний.
- Сухожилльні рефлексии зникають ще до значного розвитку атрофії.
 - Є фібрилярні та фасцикулярні посмикування, на ЕМГ - передньорогове ураження.
 - Існують різні підвиди спінальних аміотрофій дорослих: проксимальна, дистальна, що нагадує ПМД Ландузї-Дежерина (Скоромец А. А.).
 - Папов'ян та її співробітники описали 29 хворих (3-4 покоління з 8 сімей) на обмеженій території Саратовської області. Атрофії вражали руки та верхню частину тулуба, іноді була гіперрефлексія ніг та патологічні рефлексии, а у деяких - процес поширювався вгору, викликаючи бульбарний параліч.
 - Зараз такі спостереження наявні й в інших регіонах.

СПІНАЛЬНІ АМІОТРОФІЇ ДОРΟΣЛИХ



Таким чином, виділяють 3 форми спінальної аміотрофії:

- хронічна дистальна;
- хронічна проксимальна;
- бульбарно-спінальна аміотрофія Кеннеді, при якій ураження виникає частіше на четвертому десятилітті життя, супроводжується появою бульбарних синдромів (після спінальних) зазвичай через кілька років.
- Діагноз досить складний.
- Доводиться диференціювати з *передньороговою сирингомієлією* (дизрафічний статус, менша поширеність процесу, зміни трофіки). Іноді можна запідозрити *БАС* (але там рефлекси зазвичай підвищені і перебіг більш швидкий), або *цервікальну мієлоішемію*.

СПІНАЛЬНІ АМІОТРОФІЇ ДОРΟΣЛИХ

- **Діагноз.** Звичайно, найбільші труднощі виникають при диференціальній діагностиці з іншими спінальними аміотрофіями та ПМД.
- Від ПМД спінальні аміотрофії відрізняються зниженням рефлексів, наявністю фібрилярних і фасцикулярних посмикувань, даними ЕМГ та біопсії м'язів.
- **Хвороба Кугельберга-Віландера** проміжна з ПМД, описана в 1956 р.
- Хвороба починається зазвичай у віці від 3-8 років, нагадує ПМД Ерба.
- Вражається тазовий пояс та ноги.
- Поряд з атрофіями м'язів ніг є і псевдогіпертрофії литкових м'язів. Потім процес поширюється на плечовий пояс і, пізніше, на бульбарний відділ.
- Перебіг повільний, доброякісний. Дані ЕМГ - спінальне ураження. Біопсія м'язів - проміжна картина між ПМД та спінальними аміотрофіями. Дуже схожа на хворобу Вердніга-Гофмана, але при останній - швидко прогресуючий перебіг та відсутність псевдогіпертрофій. З спінальної аміотрофією дорослих можна сплутати ті випадки хвороби К-В, коли процес починається пізно.
- Успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

СПІНАЛЬНІ АМІОТРОФІЇ ДОРΟΣЛИХ



Лікування:

- антихолінестеразні препарати,
- стероїди,
- вітаміни групи В та Е,
- пірацетам,
- аміналон,
- піридїтол,
- електростимуляція.

МІОТОНІЯ

ХВОРОБА ТОМСЕНА



Міотонія - особливий стан м'язів, що пояснюється в тому, що м'яз, який перебуває в стані скорочення довго не розслабляється, а потім розслаблення відбувається надзвичайно повільно.

- Вроджена міотонія - захворювання зі своєю клінічною картиною. Вперше описана в 1874 р. Лейденом. У 1876 р. на підставі самопостереження та генеалогічних досліджень, Томсен описав 20 хворих в 5-ьох поколіннях своєї сім'ї. Ніссен, а потім Томассен (Данія) досліджували захворювання в цій родині з 1742-1948 рр. У 1881 р. Штрюмпель запропонував назвати цю хворобу вродженою міотонією.
- Надалі були виділені ще два варіанти міотонії:
 - Міотонічна дистрофія Россолімо-Куршманна (при якій міотонічна реакція поєднувалася з атрофіями м'язів);
 - Параміотонія Ейленбурга з вираженими холодowymi парезами.
- При хворобі Россолімо-Куршманна патологічний ген знайдений в 19 хромосомі. Це теж, здебільшого, сімейне захворювання. Успадкування при міастенії Томсена відбувається за домінантним типом, але з незначною пенетрантністю, буває і рецесиве, з високим ступенем спорідненості батьків.

МІОТОНІЯ

ХВОРОБА ТОМСЕНА



За даними А.П.Зінченко з 110 хворих на міотонію тільки у 47% спостерігалися захворювання в сім'ї або в роду. Тобто, в більшості випадків описуються спорадичні випадки цієї хвороби.

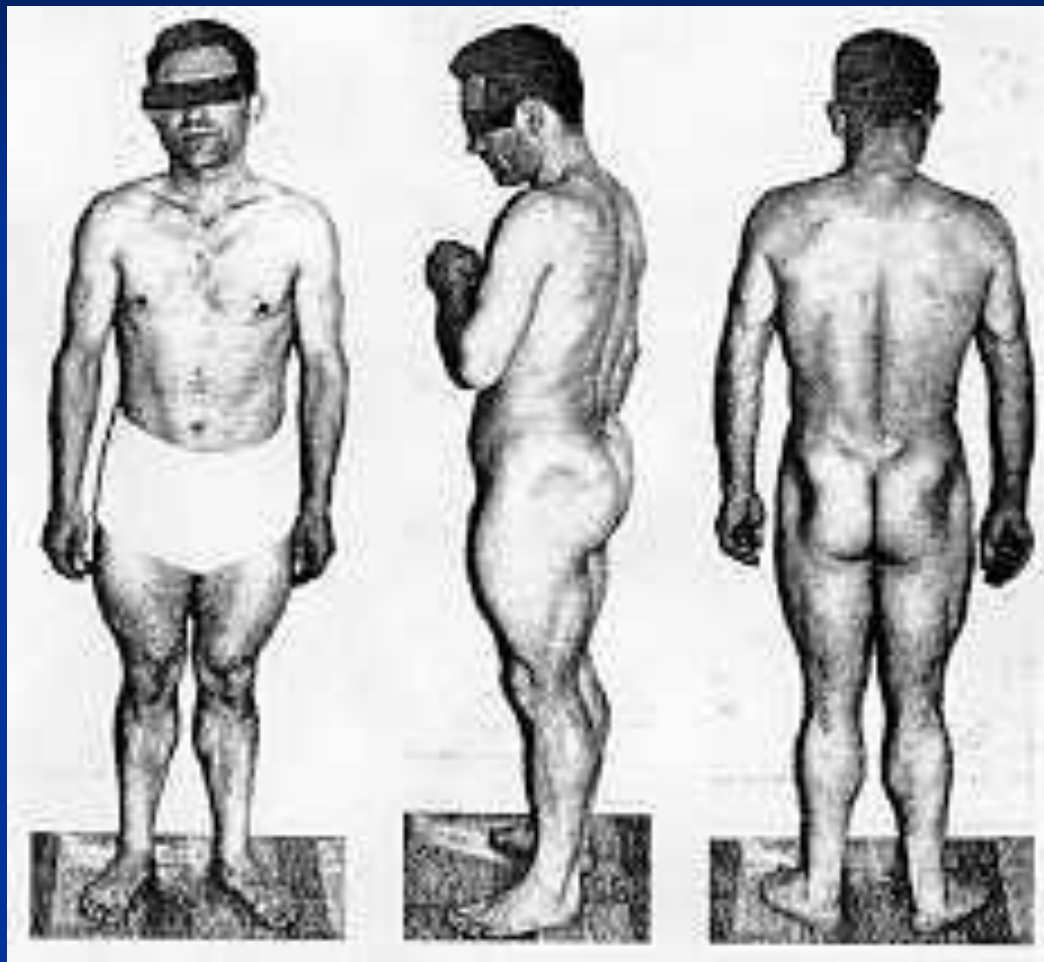
- **Патологічна анатомія:** у нервовій системі немає змін. Окремі м'язові волокна збільшені, кількість ядер сарколеми зростає, тобто змінюється саркотубулярна система, що і є основною картини спазму м'язів.
- Що стосується **патогенезу**, то очевидно спадковий фактор або вплив інших факторів, викликає порушення регуляції м'язового тону, обміну та трофіки, ймовірно у зв'язку з порушенням проникності клітинних мембран.

МІОТОНІЯ

ХВОРОБА ТОМСЕНА

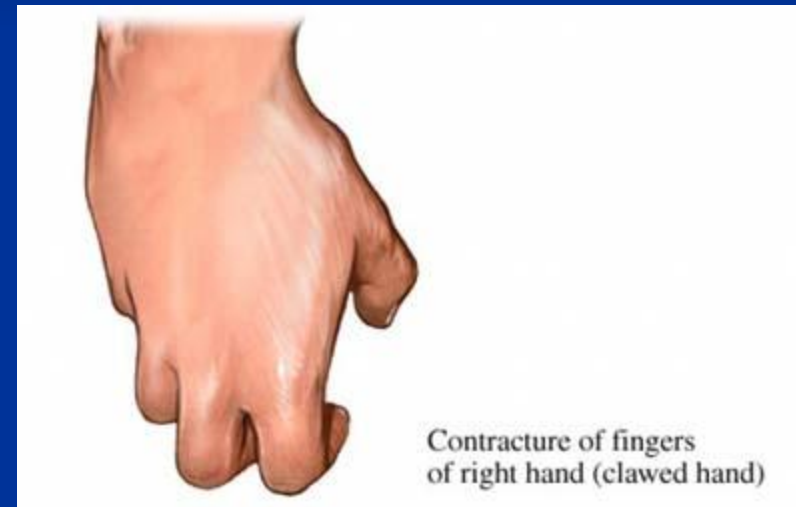
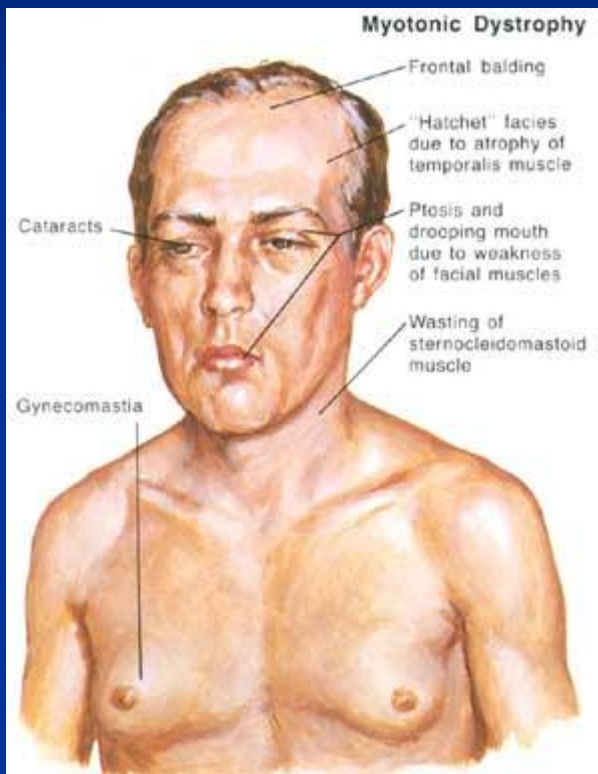
- **Клініка.** Хворий після стану спокою з великими труднощами починає рухатись, а, зробивши крок, не може відразу ж розслабити активно скорочені м'язи.
- М'язова напруга, холод, вогкість - підсилюють міостенічні спазми.
- Емоції, особливо негативні - гнів, страх - дають той же ефект. Тепло і спокій зменшують м'язові спазми.
- Після декількох початкових рухів міостенічні явища зникають, але це стосується лише тих груп м'язів, що беруть участь в цьому русі, при переході до інших рухів - знову можуть виникати міотонічні спазми вже з залученням в цей процес саме тих м'язів, що створюють зараз активний рух.
- Неврологічне дослідження, як правило, не виявляє істотних відхилень від норми.
- При викликанні сухожилкових рефлексів також з'являються міотонічні явища. Наприклад, при викликанні кремастерного рефлексу, підняте яечко залишається деякий час в такому положенні, а потім повільно опускається.
- Психіка збережена.

МІОТОНІЯ ХВОРОБА ТОМСЕНА

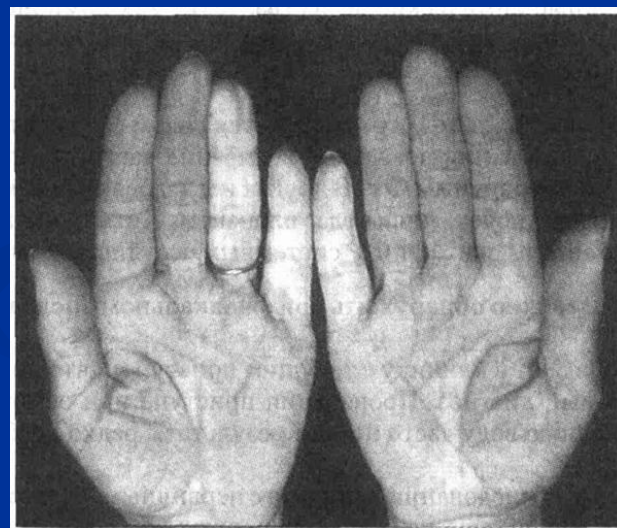


МІОТОНІЯ

ХВОРОБА ТОМСЕНА



МІОТОНІЯ ХВОРОБА ТОМСЕНА



МІОТОНІЯ

ХВОРОБА ТОМСЕНА

- Хворі відрізняються атлетичною статурою. М'язи їх на дотик щільні та тверді, але сила цих гіпертрофованих м'язів менша за норму.
- При перкусії м'язів (краще молоточком) виникає поглиблення, оточене валом м'язової тканини. Це скорочення виникає повільно і триває 15-20 секунд. Особливо чітко цей феномен видно на язиці.
- Механічна збудливість нервових стовбурів знижена.
- Електрозбудливість м'язів підвищена. Під впливом фарадичного струму виникає сильне скорочення м'язів. На ЕМГ характерні зміни.
- **Диференціальна діагностика.** Розпізнавання міотонії зазвичай не являє труднощів. Від *міотонічних дистрофій* міотонію відрізняє відсутність атрофій. При параміотонії, крім міотонічних явищ, виникають тривалі холодові парези.

МІОТОНІЯ

ХВОРОБА ТОМСЕНА



Лікування.

- Застосовують теплі ванни та інші теплові процедури, помірну АФК.
- Шінявський та Астрейко рекомендують лікувати міотонію рентгенопромінням тимусу, 8-10 сеансів по 100 рад.
- Денисенко лікував хворих на міотонію Томсена холінолітичним препаратом метамізілом по 0,002 в перші дні 2-3 рази на день, потім дозу збільшував на 0,002, доходючи до 14-16 мг на добу (отримав певний ефект).
- Зараз міотонію Томсена лікують новокаїнамідом (антиаритмічним засобом) 0,5 - 1,5 г на добу, курсом 3 тижні.
- Основний засіб лікування - дифенін 0,1-0,2г 3 рази на добу. Курс 2-3 тижні. Дифенін пригнічує посттетанічну активність. Ефект хороший, але наслідок короткий.
- В.С.Добзін бачив хороші результати від лікування Ампліпульсом через електрофарез бензогексонієм і ГОМКа на шийні та поперекові симпатичні вузли, м'язи кінцівок.

A detailed 3D rendering of a neural network. The image shows several large, multipolar neurons with prominent cell bodies (soma) and numerous branching dendrites. The neurons are colored in shades of purple, blue, and pink, set against a dark background. The text "ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!!!" is overlaid in the center in a bold, yellow, italicized font.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!!!